FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

633

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MADAME GILLET

née SEVIN PAULE

à Valenciennes (Nord), le 5 Mars 1915

ÉTUDE CLINIQUE DE L'A. N. P. 3.056 EN ANALGÉSIE POST OPÉRATOIRE ET EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Président : M. BAUMANN, Professeur

Imprimerie LUCIEN MARÉCHAL
6, rue de Sévigné
PARIS - IV

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534912_0026

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MADAME GILLET

née SEVIN PAULE

à Valenciennes (Nord), le 5 Mars 1915

ÉTUDE CLINIQUE DE L'A. N. P. 3.056 EN ANALGÉSIE POST OPÉRATOIRE ET EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Président : M. BAUMANN, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET.

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	CANCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° **CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES**

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales ..	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) .		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) .		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)

		MM.
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SÉZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOULIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
— — (Cochin)		BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie		MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)		JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
— — (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A.-Chantin)		DOMART (A.)
— — (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)		RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)		POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRE (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)

	MM.
Médecine	PERRAULT (M.) SIGUIER (F.) WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

A MON MARI

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUMANN,

Professeur d'Anesthésiologie
à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. En respectueux hommage.

A NOTRE JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DAVID

Officier de la Légion d'Honneur,
Neuro-Chirurgien des Hôpitaux,
Professeur de la Clinique Neuro-Chirurgicale
de la Faculté de Médecine de Paris.

Qui nous a aimablement offert les possibilités de travail dans son service à la Pitié.

A MADAME LE PROFESSEUR PLOUVIER-DELAHAYE,

Professeur agrégée à la Faculté de Médecine de Paris,
Chef du Département d'Anesthésiologie du groupe Pitié-Salpétrière.

En profonde reconnaissance de son enseignement et de l'ambiance cordiale qu'elle fait régner dans ce groupe.

A NOTRE MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HUGUENARD,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui nous a confié le sujet de cette thèse et nous a guidée avec tant de bienveillance tout au long de ce travail.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour son enseignement si précieux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELIGNE,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Il a bien voulu nous aider par ses précieux conseils à réaliser ce travail. En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. BUSSIERE

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-P. PICARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. COIRAULT

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. ESPIE

Pour leur collaboration efficace dans la réalisation de ce travail.

Aux Membres du Service d'Anesthésie-Réanimation de la Clinique Neuro-chirurgicale de l'Hôpital de la Pitié

Qui m'ont accueillie avec gentillesse et m'ont accordé soutien et compréhension.

Au personnel Infirmier du Service de Monsieur le Professeur DAVID

Qui a grandement facilité notre tâche.

INTRODUCTION

Combattre la douleur a toujours été une des préoccupations majeures du médecin, mais les moyens thérapeutiques dont il dispose limitent souvent son efficacité. C'est dans le domaine de la douleur post-opératoire que le thérapeute est le plus gêné, car il doit prendre en considération les exigences liées à la discipline chirurgicale.

Les analgésiques les plus utilisés dans ce domaine sont les dérivés morphino-mimétiques car ce sont des drogues puissantes. Malheureusement, leur effet analgésique s'accompagne de troubles gênants : effets émétisants, atonie intestinale et surtout dépression respiratoire.

Les dérivés de l'acide acétyl salicylique ne sont pas assez puissants et provoquent des incidents digestifs non négligeables étant fatalement administrés à doses massives ; en outre, ils ne sont pas injectables.

Par contre, les dérivés pyrazolés ont une action analgésique puissante sans effet dépresseur. En ce qui concerne leur effet sur la lignée blanche (hypogranulocytose) la controverse est toujours en cours et de nombreux auteurs pensent que ce danger est très minime. Comme dans toute thérapeutique, il semble que ce soit l'abus de la drogue qui entraîne des accidents.

En tenant compte des remarques précédentes, nous nous sommes attachés à l'étude d'un nouvel analgésique :

L'ANP 3 056

L'ANP 3 056 est une association de Noramidopyrine et de Clofexamide - (ANP 246).

La Noramidopyrine est un analgésique puissant, 20 fois plus soluble que l'Amidopyrine, ce qui réduit pratiquement à néant sa toxité sanguine.

Le Clofexamide est un analgésique nouveau (N (diethylamino - 2 éthyl) chloro - 4 phenoxy) acetamide) dont les propriétés pharmacologiques font un complément de choix à la Noramidopyrine.

Nous exposerons successivement la toxicologie et la pharmacologie de chacun des constituants puis de l'ANP 3056.

Nous terminerons par l'étude clinique de l'ANP 3056.

Mais nous devons insister d'abord :

— d'une part, sur l'intérêt qu'il y a à étudier de nouveaux analgésiques ;

— d'autre part, sur les difficultés d'une pareille étude chez l'homme :

difficultés de mesurer, et même d'estimer la « quantité de douleur », notion d'ailleurs mal définie ;

difficultés de distinguer entre douleur instantanée et douleur mémorisée (protopathique) ;

difficultés de faire la part de l'algognosie et de l'algothymie dans les réponses à la douleur ;

d'où le rôle important de « l'effet placebo ».

Ces problèmes étant au moins à demi-résolus par une étude « aveugle » sur un grand nombre de cas, la mise en évidence d'effets analgésiques *périphériques* assez purs (sans action narco-tranquillisante) serait d'un puissant intérêt pratique et doctrinal.

TOXICOLOGIE

I. - ETUDES TOXICOLOGIQUES DE L'ANP 246

(Clofexamide)

Toxicité aiguë.

a) Chez la souris :

par voie I.V.	: D1/50 :	215 mg/kg
par voie S.C.	: D1/50 :	760 mg/kg
par voie orale	: D1/50 :	1 700 mg/kg

b) Chez le rat :

par voie I.V.	: D1/50 :	88 mg/kg
par voie S.C.	: D1/50 :	1 080 mg/kg
par voie orale	: D1/50 :	1 420 mg/kg

c) Chez le lapin :

par voie I.V. en perfusion : 187 mg/kg.

d) Tolérance aiguë chez le lapin :

Elle est étudiée en injection, par voie sous-cutanée :

— à 50 mg/kg, le produit entraîne une légère hyperactivité ;

— à 100 mg/kg, les animaux présentent une nette excitation, puis une incoordination motrice qui disparaît en 1 à 2 heures.

e) Tolérance aiguë chez le chien :

Elle a été recherchée en donnant l'ANP 246 per os aux doses de 50 à 100 mg/kg :

— à 50 mg/kg on note une légère hyperactivité ;

— à 100 mg/kg, activité plus soutenue mais sans aucune agressivité.

f) Action hématologique et cytologique de l'ANP 246 :

Ces essais ont été réalisés sur 4 groupes de rats, 5 mâles et 5 femelles, pesant au départ 165 grammes en moyenne.

Le premier groupe sert de témoins.

Les deux autres groupes sont traités 6 jours sur 7, pendant 8 semaines, respectivement aux doses de 8 mg, 40 mg et 200 mg/kg par jour d'ANP 246. L'administration a été effectuée à l'aide d'une sonde gastrique sous un volume de 0,5 ml pour 100 grammes de poids corporel.

Les animaux ont été répartis en 8 cages, 4 de 5 rats mâles et 4 de 5 rats femelles. On a relevé l'éventuelle mortalité, les troubles fonctionnels, l'évolution pondérale par des pesées hebdomadaires.

En fin de traitement, on a réalisé sur les animaux de chaque groupe des examens hématologiques et les examens macro et microscopiques des principaux viscères.

Résultats.

Aucun décès n'est survenu durant l'expérience.

Il n'a pas été observé de troubles fonctionnels.

L'évolution pondérale montre que les lignes pondérales des 2 groupes traités sont superposables à celle du groupe témoin.

Examens hématologiques.

Les résultats de ces examens réalisés sur 80 % des animaux en fin de traitement sont consignés dans le tableau suivant. Il n'y a pas eu de modifications significatives du nombre des hématies, des leucocytes, et de la formule leucocytaire.

Produit	*Rat*	*Numération*		*Formule leucocytaire*				
		Hématies	*Leucocytes*	*Polynucléaires*			*Lymphocytes*	*Monocytes*
				N	E	B		
Témoins	0♂	7 100 000	7 500	22	0	1	74	5
	0 ♀	7 960 000	9 500	31	6	9	64	3
ANP 246	0♂	7 880 900	5 800	33	0	0	63	4
40 mg/kg	0 ♀	7 840 000	8 200	50	8	0	37	3
80 mg/kg	0♂	8 100 000	11 000	29	3	0	64	4
	0 ♀	8 450 000	23 900	46	8	0	51	3
500	0♂	7 890 000	15 400	26	4	1	65	4
mg/kg/j	0 ♀	8 010 000	8 400	24	3	1	67	3

Examens macro et microscopiques.

1) *Macroscopiquement.*

On ne note aucune anomalie de la cavité thoracique et de ses organes, ni de la cavité abdominale et des viscères qu'elle contient.

La rate n'est pas modifiée. Les reins sont normaux. La glande hépatique ne présente ni hypertrophie, ni congestion.

L'estomac est normal. La muqueuse n'est pas congestive ; elle ne présente aucune suffusion hémorragique. Le duodénum et l'intestin sont normaux.

2) *Microscopiquement.*

Les divers viscères examinés (poumons, foie, reins, cœur, estomac, rate, surrénales, cerveau) ne présentent pas d'anomalies particulières par rapport aux organes témoins.

CONCLUSION.

L'étude toxicologique de l'ANP 246 permet de dire que ce produit ne présente pas de caractères de toxicité importante, que ce soit en administration aiguë ou en administration chronique.

Les études anatomo patholigiques ne révèlent pas d'activité toxique sur les divers organes examinés.

Les examens hématologiques sont sans particularité.

II. - ETUDE TOXICOLOGIQUE DE LA NORAMIDOPYRINE

C'est un dérivé pyrazolique connu depuis longtemps pour ses propriétés anti inflammatoires et anti pyrétiques.

Il est 20 fois plus soluble que l'Amidopyrine et son élimination est complète d'où l'absence d'incidences rénales ou cardiaques.

C'est un produit très peu toxique.

La DL/50 I.V. chez la souris est de 3,50 g/kg.

III. - TOXICITE DE L'ANP 3056

(Noramidopyrine + ANP 246).

a) Toxicité aiguë.

Per os, chez la souris : 3 g/kg.

Par voie S.C., chez la souris : 2820 mg/kg.

Par voie intraveineuse : souris 990 mg/kg.

b) La tolérance aiguë est du même ordre que celle obtenue avec l'ANP 246 seul.

CONCLUSION.

L'ANP 3056 est dénué de toxicité pratique quelles que soient les voies d'introduction.

PHARMACOLOGIE

I. - ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE L'ANP 246 (CLOFEXAMIDE)

Il s'agit du diéthyl-amino-éthylamide de l'acide para-chloro phénoxy acétique répondant à la formule suivante :

J. THUILLIER et H. NAKAJIMA (Anesthésie, Analgésie, Réanimation 1962) ont mis en évidence les propriétés pharmacologiques originales de ce produit.

Sa dénomination commune du Codex est CLOFEXAMIDE. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline ayant en solution un goût légèrement amer et donnant une sensation anesthésique.

Nous étudierons successivement :

— l'activité analgésique ;

— l'activité anti-inflammatoirie de l'ANP 246.

Puis ses actions :

— sur le système nerveux central ;

— protectrice de la muqueuse gastrique par son pouvoir anesthésique de contact ;

— sur la fonction ventilatoire ;

— hématologique et cytologique.

Les protocoles d'expérimentation animale seront exposés pour l'ANP 246 ; il furent les mêmes pour la Noramidopyrine et pour l'ANP 3056 ; de ce fait, pour ces deux derniers produits, seuls les résultats seront indiqués.

ACTIVITE ANALGESIQUE.

Les manifestations douloureuses viscérales sont provoquées, chez la souris, par injection intrapéritonéale d'acide acétique à raison de 300 mg/kg d'une solution à 4 % comme l'ont préconisé WITKIN et Coll. Puis, plus récemment, VACHER, DUCHÊNE-MARRULLAZ et BARBET, à la suite d'une communication de R. KOSTER et Coll.

Les animaux sont observés pendant les 20 minutes qui suivent l'injection, temps durant lequel les manifestations douloureuses (torsions, étirements) sont comptées.

Le produit à tester est administré par voie orale 30 minutes avant l'injection d'acide acétique, par voie sous-cutanée 15 minutes avant l'injection d'acide acétique.

RESULTATS :

ANP 246		*Pourcentage d'anesthésie*	*Dose toxique*
P.O.	50 mg/kg	49 %	DL_{50} : 1 700 mg/kg
	100 mg/kg	70 %	
S.C.	25 mg/kg	60 %	
	50 mg/kg	88 %	DL_{50} : 760 mg/kg
	100 mg/kg	96 %	

On remarque que l'activité anti-viscéralgique de l'ANP 246 est extrêmement importante pour des doses faibles très éloignées des doses toxiques per os, le pourcentage d'analgésie pour une dose de 50 mg/kg est le même que celui de la Noramydopyrine à la dose de 450 mg/kg.

Rappelons que :

— L'Aspirine à la dose de 300 mg/kg per os donne 68 % d'analgésie ;

— La Phénylbutazone à la dose de 300 mg/kg per os donne 27 % d'analgésie.

Durée d'actions :

Il est également intéressant de retenir la durée d'action. Nous avons utilisé comme produit de référence l'acide acétyl salicylique, étant donné que le test du péritoine est un de ceux qui mettent le mieux en évidence les propriétés anti-algiques de l'Aspirine.

Le tableau suivant met en évidence l'activité de l'ANP 246 à la *dose faible de 50 mg/kg.*

ANP 246	*1 heure*	*2 heures*	*3 heures*	*4 heures*	*5 heures*
P.O. 50 mg/kg	45 %	61 %	77 %	62 %	34 %
Aspirine P.O. 300 mg/kg	68 %	70 %	70 %	70 %	55 %

RAPPEL :

ANP 246 : dose léthale 50 (DL_{50}) ..... P.O. 1 700 mg/kg

Aspirine : dose léthale 50 (DL_{50}) ..... P.O. 900 mg/kg

On remarque que pour une dose égale seulement au 1/20e de la DL_{50} l'ANP 246 supprime 50 % des réactions douloureuses, alors qu'il faut le 1/3 de la DL_{50} pour que l'Aspirine donne un résultat légèrement supérieur.

TEST D'EDDY (test de la plaque chauffante).

La réaction douloureuse, lèchement des pattes antérieures, est provoquée par une stimulation calorique appliquée au niveau de la surface plantaire et diffusée par une plaque maintenue sur toute sa surface à une température constante de 56° C.

Contrairement à ce qui est habituellement préconisé, les animaux utilisés, groupés par lots de 15 sont des souris naïves, n'ayant jamais été exposées au stimulus. La durée d'exposition a été portée à 30", aucun animal n'est éliminé et les souris ne sont exposées qu'une seule fois. Un lot d'animaux sert de lot de référence.

Arbitrairement, la DA/50 correspond à la quantité de produit prolongeant de 5 secondes le temps moyen de réponse des animaux traités, par rapport à celui des témoins.

TEST DE LA PLAQUE CHAUFFANTE :

Produit	*Dose mg/kg*	*Temps d'apparition du phénomène douloureux*
ANP 246	0	9" 5
	100	12" 6
	150	11"
	200	14" 8
	250	16" 3

Si l'on considère que la dose minimum active est voisine de 100 mg/kg, l'activité analgésique de l'ANP 246 égale celle du meilleur analgésique antipyrétique.

Dans la classe des *anesthésiques locaux,* cette activité confère à l'ANP une place à part : la procaïne est en effet inactive à la dose de 300 mg/kg par voie buccale et la lignocaïne n'est efficace qu'aux doses entraînant la mort de plusieurs animaux.

TEST D'AMOUR ET SMITH (test de stimulation calorique de la queue de souris).

Un faisceau calorique émanant d'une source lumineuse est concentré sur la queue de la souris immobilisée dans un cylindre de contention. Le temps de réaction est déterminé par les mouvements de la queue.

L'ANP 246 a été administré par voie orale, sous-cutanée et intra-péritonéale au temps 0 de l'essai à des lots de 10 animaux dont le temps de réaction moyen a été prédéterminé. Les animaux réactifs sont éliminés. La stimulation calorique est appliquée par la suite toutes les 15 minutes, durant 15 secondes, la durée de l'expérimentation étant fixée à 1 heure.

L'activité antalgique du produit à étudier est fonction du pourcentage d'inhibition de ces manifestations (torsions et étirements) par rapport au nombre de réactions enregistrées sur un lot témoin.

$$\text{Pourcentage d'inhibition} = \frac{\text{n. manif.-témoins} - \text{n. manif. traitées} \times 100}{\text{n. manifestations-témoins}}$$

ANP 246

Doses	*Voie*	*Pourcentage d'analgésie*			
		Temps en minutes			
mg/kg		15'	30'	45'	60'
25	P.O.	12	15	12	
50	P.O.	30	37	15	
100	P.O.	46	57	55	
150	P.O.	34	32	32	5
200	P.O.	29	32	47	50
300	P.O.	50	57	66	82
25	S.C.	20	40	40	25
50	S.C.	16	27	27	23
100	S.C.	16	31	36	41
10	I.P.	56	77	81	
50	I.P.	92	64	72	

L'ANP 246 se révèle avoir une action importante, comme le montre le tableau ci-dessus, très supérieure à celle des analgésiques antipyrétiques, type Noramidopyrine et Aspirine.

ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE.

L'activité anti-inflammatoire de l'ANP 246 a été étudiée chez les souris et le rat, sur le test de l'œdème des pattes postérieures.

L'inflammation locale et l'œdème sont réalisés par injection de la substance phlogogène dans le coussinet des pattes postérieures de l'animal.

Les animaux sont sacrifiés 5 heures après l'injection de kaolin et 2 heures après l'injection de formol. Après section des pattes postérieures au niveau de l'articulation tibio-tarsienne, elles sont prises, pesées et un calcul adéquat détermine le pourcentage de régression de l'œdème des animaux traités par rapport à l'œdème des animaux témoins.

RESULTATS :

1° *Test de l'œdème au kaolin :*

Une suspension fine à 10 % de kaolin est injectée dans le coussinet plantaire à raison de 0,1 ml.

A la dose de 100 mg/kg, l'ANP 246 donne 40 % d'inhibition alors qu'il faut une dose de 900 mg/kg de noramidopyrine pour obtenir 67 % d'inhibition.

2° *Test de l'œdème au formol :*

L'action de l'ANP 246 est moins nette :

A la dose de 100 mg/kg, on n'obtient que 12 % d'inhibition, et à la dose de 200 mg/kg, 33 % d'inhibition.

Il faut atteindre 500 mg/kg pour obtenir 70 % d'inhibition. Rappelons cependant que, dans les mêmes conditions d'expérience, l'acide acétylsalicylique ne donne que 60,2 % d'inhibition à la dose de 500 mg/kg.

ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL DE L'ANP 246

a) Potentialisation des barbituriques.

Les essais ont été réalisés sur des lots homogènes de 5 souris ayant reçu, par voie intraveineuse, le penthiobarbital à raison de 25 mg/kg.

L'ANP 246 a été administré par voie buccale 30 minutes avant le penthiobarbital. Les résultats sont réunis dans le tableau ci-dessous, montrant une action biphasique sur l'activité cérébrale analogue, toute proportion gardée, à celle obtenue avec certains antidépresseurs (imipramine, amitriptylline).

POTENTIALISATION DU PENTHIOBARBITAL :

ANP 246 P.O. 30' avant	*Penthiobarbital I.V.*	*Temps moyen de sommeil*
0	25 mg/kg	9' 30"
50 mg/kg	»	2' 12"
150 mg/kg	»	36' 48"
200 mg/kg	»	86' 123"

En effet, l'activité potentialisatrice de l'ANP 246 aux doses fortes est précédée aux doses faibles d'une action d'éveil vérifiée dans plusieurs essais.

b) *Activité anti-ulcéreuse de l'ANP* 246.

L'activité anti-ulcéreuse de l'ANP 246 a été étudiée vis-à-vis, d'une part, de l'ulcère de contrainte chez le rat et, d'autre part, l'ulcère réserpinique chez le rat.

ULCERE DE CONTRAINTE

Les animaux utilisés sont des rats femelles d'un poids moyen de 140 g groupés par lots de 5 ou 10 à jeun 24 h avant l'épreuve, ils sont placés, 30' avant l'administration du produit par voie buccale, dans un corselet métallique, les pattes antérieures et postérieures étant fixées au moyen d'un sparadrap durant le temps de l'expérience (18 heures).

L'état de l'ulcère a été évalué de la façon suivante : après sacrifice des animaux, les estomacs ont été prélevés et soumis à un examen macroscopique. Comme ulcération positive, nous entendons toute ulcération déchiquetée, creusante, multiforme ou disposée en bandes ramifiées, à l'exclusion de toute gastrite desquameuse, saignements ponctiformes, etc...

L'évaluation de la protection obtenue est établie de la manière suivante :

$$1. \text{ — \% d'ulcère} = \frac{\text{nombre d'estomacs ulcéreux}}{\text{nombre total d'estomacs examinés}} \times 100$$

$$2. \text{ — \% de protection} = \frac{\text{pourcentage témoins — \% traités}}{\text{pourcentage traité}}$$

ULCERE RESERPINIQUE (Méthode de La Bane)

La réserpine est injectée par voie sous-cutanée, à raison de 20 mg/kg 30 minutes après l'administration par voie buccale du produit et 8 heures après la mise à jeun. Les animaux sont ensuite sacrifiés au bout de 24 heures et les ulcères sont évalués comme précédemment.

RESULTATS :

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux suivants.

Comme nous le verrons, dans un autre chapitre, cette activité protectrice d'origine centrale de l'ANP 246 est accompagnée d'une anesthésie locale de la muqueuse et d'une analgésie viscérale puissante.

Effet protecteur vis-à-vis de l'ulcère de contrainte (Rat)

Produit	*Dose mg/kg P.O.*	*% de protection*
ANP 246	25	22
	50	44
	100	62

Effet protecteur vis-à-vis de l'ulcère réserpinique (Rat)

Produit	*Dose mg/kg P.O.*	*% de protection*
ANP 246	25	38
	50	50
	100	75

ACTION CARDIO-VASCULAIRE DE L'ANP 246 SUR L'ANIMAL ANESTHESIÉ

L'étude a été menée chez le lapin anesthésié à l'uréthane, 1 g/kg, et chez le chien anesthésié au chloralose ou au nembutal (respectivement 110 mg/kg et 30 mg/kg par voie intraveineuse).

a) Chez le lapin anesthésié :

Il a été procédé à l'enregistrement simultané de la pression au moyen d'un manomètre de Ludwig et de la respiration au moyen d'un système pneumatique adapté à une canule trachéale.

L'injection intra-veineuse d'ANP 246 au niveau de la veine saphène n'engendre généralement que de faibles variations, aussi bien en ce qui concerne la pression qu'en ce qui concerne les divers réactifs qui permettent de contrôler l'activité du SNA.

En somme, une injection de 5 mg/kg d'ANP 246 procure une hypotension d'un cm de mercure. La pression initiale n'est perturbée que pendant 9 à 10 minutes.

Vis-à-vis des divers réactifs utilisés pour contrôler le SNA : adrénaline, noradrénaline, acétylcholine, l'injection d'ANP 246 à 5 mg/kg et 7,5 mg/kg ne modifie pas de façon notable leur valeur initiale.

L'hypertension provoquée par 2,5 Y/kg de noradrénaline est légèrement augmentée. L'hypotension consécutive à l'injection d'acétylcholine (5 Y/kg) ne subit aucun changement.

b) Chez le chien anesthésié :

L'expérimentation a été faite sur des chiens d'un poids moyen de 11 kg. La pression artérielle a été enregistrée au manomètre de Ludwig. On a enregistré en même temps les modifications, d'une part du volume réel et, d'autre part, de la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires. L'ANP 246 et les réactifs pharmacologiques ont été administrés par voie intra-veineuse au niveau de la veine saphène.

Action vasculaire propre de l'ANP 246 :

Après injection intraveineuse de 1 mg/kg d'ANP 246, on ne remarque aucune modifications artérielle.

Après injection de 2,5 mg/kg et 10 mg/kg d'ANP 246, on observe une hypotension de courte durée, proportionnelle à la dose administrée. Le retour à la tension de base se fait ensuite lentement (10 à 12 minutes).

Action de l'ANP 246 vis-à-vis des divers réactifs :

L'hypertension provoquée par l'injection d'Adrénaline et de Noradrénaline à raison de 3 Y/kg n'est pas modifiés par une injection préalable d'ANP 246. De même, l'hypotension fugace enregistrée après l'injection de 10 Y/kg d'acétylcholine reste inchangée.

Action anti-arythmique et anti-fibrillante de l'ANP 246 :

Cette activité a été contrôlée sur le cœur isolé de lapin selon la méthode de Langendorf.

Un lapin est sacrifié par section des carotides. Une thoracotomie bilatérale est effectuée et le cœur est prélevé. Après dissection de la crosse aortique, la lumière de cette dernière est adaptée à un appareil de perfusion délivrant au système coronarien du Ringer-Locke thermostaté à 38° et oxygéné.

La fibrillation ventriculaire est provoquée au moyen de deux électrodes d'argent solidaires d'un neuro-excitateur débitant à volonté le courant nécessaire à l'obtention de la fibrillation et fichées dans la paroi myocardique proche du sillon interventriculaire. Un enregistrement simultané permet de contrôler l'amplitude des contractions cardiaques et le débit coronarien.

Résultats :

1. *Sur le cœur normal :*

Des injections successives d'une solution d'ANP 246 sous un volume constant de 0,1 ml à doses croissantes ne provoquent que des modifications de faible intensité. On note, à partir de 200 Y, une action inotrope négative fugace proportionnelle aux doses.

2. *Sur le cœur en état de fibrillation.*

Alors que la fibrillation ventriculaire est entretenue électriquement de façon constante, des injections successives d'ANP 246 lèvent l'état fibrillatoire cardiaque et rendent au cœur ses contractions normales. Ces contractions efficaces apparaissent à partir de 200 Y pour être totalement libérées de l'effet perturbateur électrique à 500 Y.

Des doses successives de chlorhydrate de procaïne à raison de 1 mg ne modifient aucunement la fibrillation. Une seule dose d'ANP 246 à 1 mg/kg rétablit les contractions normales.

ACTION DE L'ANP 246 SUR LA RESPIRATION DU LAPIN

L'ANP 246 injecté par voie intraveineuse, aux doses de 5 à 10 mg/kg, provoque une augmentation transitoire de l'amplitude respiratoire. Cette action n'influe pas sur les modifications de l'amplitude, ni sur le rythme respiratoire dus à l'adrénaline, la noradrénaline et l'acétylcholine.

a) *Lapin éveillé :*

L'ANP 246 injecté par voie intraveineuse chez le lapin éveillé, non morphiné, ne provoque aucune action significative à 500 Y/kg, à 1, 2, 5, et 10 mg/kg. Le produit provoque une augmentation d'importance et de durée progressive sur le rythme et l'amplitude respiratoires.

b) *Lapin morphiné :*

L'ANP 246 injecté par voie intraveineuse chez le lapin éveillé auquel on avait préalablement injecté, 30' avant, 20 mg/kg de morphine par voie sous-cutanée, provoque, à 2 et 5 mg/kg, une très légère augmentation du rythme et de l'amplitude respiratoires de très courte durée.

II. - PHARMACOLOGIE DE LA NORAMIDOPYRINE

Dérivé pyrazolique, la noramidopyrine est 20 fois plus soluble que l'amidopyrine, et son élimination est complète d'où l'absence d'incidences rénales ou cardiaques.

Etudes pharmacologiques :

Les propriétés pharmacologiques de la Noramidopyrine sont, depuis longtemps, connues.

La Noramidopyrine est un des analgésiques les plus puissants. Il est, de plus, anti-thermique et anti-inflammatoire. Elle n'a aucune action sur le système cardio-vasculaire et sur le rein.

A. - ACTIVITE ANALGESIQUE :

Elle a été recherchée sur trois tests :

— test du péritoine à l'acide acétique ;

— test d'Eddy (plaque chauffante) ;

— test d'Amour et Smith (thermo-analgésie de la queue de souris).

Le protocole d'expérimentation de ces trois tests ayant été décrit dans l'étude de l'ANP 246, seuls les résultats seront indiqués ici.

I. — ACTIVITE ANALGESIQUE VISCERALE :

Noramidopyrine		Pourcentage d'inhibition
P.O.	450 mg/kg	49 %

Comparativement, l'Aspirine à 300 mg/kg per os donne 68 % d'inhibition, la Phénylbutazone à 500 mg/kg, 43 % et la Xylocaïne per os aucun pourcentage d'inhibition.

II. — TEST D'EDDY :

Noramydopyrine

Dose minima active : 100 mg/kg
DA/50 : 850 mg/kg

Comparativement, l'Aspirine donne le même résultat, soit DA/50 : 850 mg/kg pour une dose minima active de 125 mg/kg.

III. — TEST DE STIMULATION CALORIQUE DE LA QUEUE DE SOURIS
(Test d'Amour et Smith — J. Pharmacolo. 1941)

Noramidopyrine		% d'Analgésie :		
50 mg/kg	P.O.	12	20	18
75 mg/kg	S.C.	6	20	20
500 mg/kg	I.P.	0	0	0
		—	—	—
		30'	45'	65'

Il est à remarquer que ce test est surtout intéressant pour étudier les analgésiques majeurs de type morphinique et non pour les analgésiques anti-pyrétiques comme la Noramidopyrine et l'Aspirine.

B. - ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE :

1. *Pourcentage d'inhibition de l'œdème au kaolin*
Noramidopyrine : 450 mg/kg ..... 34 %
900 mg/kg ..... 67 %

2. *Pourcentage d'inhibition de l'œdème au formol*
Noramidopyrine : 450 mg/kg ..... 31 %
900 mg/kg ..... 25 %

C. - ACTION PHARMACOLOGIQUE GENERALE :

La Noramydopyrine n'a aucune action sur la TA, le rythme cardiaque et le rythme respiratoire.

La Noramidopyrine ne modifie pas la diurèse (Halbach recommande son emploi chez les sujets atteints d'insuffisance rénale car elle ne ralentit pas la diurèse).

III. - ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES DE L'ANP 3056

A. - ACTIVITE ANALGESIQUE :

1. — *ANALGESIE VISCERALE (test du péritoine)*

Tableaux comparatifs :

P.O.	*Doses*	*% d'analgésie*			
		1 heure	2 heures	3 heures	4 heures
Noramidopyrine	450 mg	49	41	41	40
ANP 246	50 mg	45	61	77	62
ANP 3056 (450 mg de Noramidopyrine + 50 mg d'ANP 246)	500 mg	76	70	68	60

L'ANP 3056 est donc plus analgésique que la Noramidopyrine seule.

2. — *TEST DE LA PLAQUE CHAUFFANTE (Test d'Eddy)*

P.O.	*Doses*	*% d'analgésie*			
		1 heure	2 heures	3 heures	4 heures
Noramidopyrine	450 mg	10	27	33	21
ANP 246	50 mg	0	6	0	0
ANP 3056	500 mg	26	30	37	24

3. — *TEST DE LA STIMULATION CALORIQUE DE LA QUEUE DE SOURIS (Amour et Smith)*

P.O.	*Doses*	*% d'analgésie*			
		1 heure	2 heures	3 heures	4 heures
Noramidopyrine	450 mg	0	0	0	0
ANP 246	50 mg	30	37	15	
ANP 3056	500 mg	18	20	11	0

Il faut remarquer que l'on a choisi des doses correspondant à une prise unitaire de un seul comprimé. Ces doses sont faibles, mais il s'avère que l'ANP 3056 a, sur ces tests, une activité nettement plus grande que celle de la Noramidopyrine.

B. - ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE :

1. — *ŒDEME AU KAOLIN*

Nous avons vu qu'il fallait au moins 100 mg/kg d'ANP 246 pour obtenir un certain pourcentage d'inhibition.

P.O.	*Doses*	*% d'inhibition*
Noramidopyrine	900 mg	67 %
ANP 246	100 mg	40 %
ANP 3056	900 + 100 mg	87 %

P.O.	*Doses*	*% d'inhibition*
Noramidopyrine	450 mg	34
ANP 246	50 mg	0
ANP 3056	500 mg	57

On voit ici la nette différence entre la Noramidopyrine et l'ANP 3056.

2. — *ŒDEME AU FORMOL*

P.O.	*Doses*	*% d'inhibition*
Noramidopyrine	450 mg	31 %
ANP 246	50 mg	0
ANP 3056	500 mg	25 %

P.O.	*Doses*	*% d'inhibition*
Noramidopyrine	900 mg	25
ANP 246	100 mg	12
ANP 3056	900 + 100 mg	20

C'est le seul test où la Noramidopyrine est un peu supérieure à l'ANP 3056.

C. - ACTIVITES GENERALES :

L'ANP 3056 n'a pas d'action particulière sur le T.A., le rythme cardiaque et le rythme respiratoire. Il n'a aucune action sur la diurèse. Il n'influence pas l'hémogramme. Fait intéressant enfin sur le plan thérapeutique, l'ANP 3056 a une action anti-tissuve chez le cobaye sans pour autant, aux doses correspondantes, avoir l'action dépressive respiratoire de la codeïne.

CONCLUSIONS :

L'ANP 3056 est

— plus analgésique que la Noramidopyrine seule ;
— plus anti-inflammatoire que la Noramidopyrine seule.

CLINIQUE

PROGRAMME DES ESSAIS.

La démonstration de l'INNOCUITE d'un analgésique chez l'homme est assez facile.

Nous l'avons recherchée, pour l'ANP 3.056, en observant, après une seule dose, puis après administration répétée, l'*aspect* du sujet, sa température, son pouls, sa tension artérielle et, aussi, en répétant les numérations et formules globulaires. Les courbes de diurèse étaient, en outre, enregistrées régulièrement.

L'EFFICACITE d'un analgésique est beaucoup plus difficile à démontrer. On ne dispose que de deux catégories de procédés :

— pratiquer sur des sujets sains, volontaires, ne recevant aucune autre thérapeutique, des tests algimétriques avant et après administration du produit étudié. En fait, aucun test ne donne entièrement satisfaction ; certains sont trop agressifs et impossibles à imposer à des volontaires ; ceux qu'ils tolèrent ne sont pas assez intenses et donc peu significatifs ; tous font appel à la collaboration du sujet et ne peuvent éliminer la part de la suggestion.

Nous avons tenté d'utiliser le test de Deneau sur les membres de notre équipe. Les résultats se sont avérés très incohérents, même chez les témoins ne recevant pas d'analgésiques.

— Utiliser l'analgésique étudié dans les conditions mêmes de la pratique courante, c'est-à-dire chez des malades présentant des douleurs indiscutables et réunir ainsi un grand nombre d'observations.

Ce procédé a l'inconvénient de faire appel également à l'opinion subjective du malade ou de son entourage.

Cet inconvénient ne peut être minimisé que par une étude strictement *aveugle :* le malade et le personnel soignant ignorant tout du produit, et même qu'il s'agit d'un analgésique.

Les résultats d'une telle étude sont plus sûrs si elle peut comporter, en outre, l'administration, également « aveugle » de *Placebo.*

Nos patients étant sélectionnés parmi des opérés souffrant réellement beaucoup, il nous a paru discutable de leur imposer l'administration de *Placebo.*

En revanche, nous avons tenu à ce que les essais soient réellement aveugles et très stéréotypés : pour cela, nous n'avons pas informé les infirmières, ni naturellement les opérés de la nature du produit admi-

nistré et nous avons demandé aux uns et aux autres de répondre *a posteriori*, et *avec un certain recul*, à un questionnaire polycopié (toujours le même — voir modèle joint).

Nous avons recueilli ainsi *soixante douze réponses* dont 61 sont interprétables pour la forme injectable, en milieu chirurgical. S'y ajoutent, 18 observations médicales qui seront traitées à part.

Mais, il faut signaler que l'expérimentation est devenue de moins en moins « aveugle », au fur et à mesure que le temps passait, le personnel soignant et, d'une façon générale, l'entourage des opérés prenant peu à peu l'habitude de considérer le produit essayé, à la lumière des résultats observés, comme un bon analgésique et en *réclamant* l'administration.

Il est ainsi vraisemblable que la poursuite des essais dans le même service n'apportera rien de plus que les soixante premières observations strictement « aveugles ».

Un autre phénomène intervient d'ailleurs pour rendre les dernières observations moins intéressantes : le personnel, convaincu de l'efficacité du médicament, ne remplit plus les questionnaires avec la même régularité et la même exactitude.

ENUMERATION DES OBSERVATIONS.

I. — FORME INJECTABLE

Comme nous l'avons dit, avec le soluté injectable de l'ANP 3.056, *soixante et une observations* chirurgicales restent parfaitement valables. Ces 61 patients ont reçu, au total, 175 ampoules du produit.

Il est bon de souligner que cette série comporte beaucoup plus d'hommes (43) que de femmes (18).

Si l'on considère en outre qu'il s'agissait de sujets *dans la force de l'âge* (la moitié — voir tableau I — avait entre 30 et 50 ans ; l'âge moyen est de 47 ans seulement, malgré 8 vieillards de 70 ans et 3 ayant dépassé cet âge, avec, comme âges extrêmes, 26 et 80), il faut convenir que ces patients étaient, pour la plupart, manifestement *très résistants aux sédatifs* et aux analgésiques.

Il faut aussi insister sur le fait que les opérations qu'ils ont subies sont presque toutes réputées pour donner des *suites très douloureuses* (voir tableau II). C'est ainsi que près de la *moitié* des interventions portaient sur la colonne vertébrale (33 dont 21 cures de hernies discales), parfois même sur la colonne cervicale. Ces opérations osseuses, non seulement sont dolorigènes, mais encore obligent à laisser le sujet en decubitus dorsal strict, dans une position très inconfortable, rendant le sommeil presque impossible ; dans cette situation, le patient cristallise davantage ses pensées sur son mal et, si ses réponses concernant l'activité d'un analgésique sont favorables, elles n'en sont que plus significatives.

Ceci est vrai également pour les autres interventions osseuses de notre série : une fracture du fémur, une prothèse de hanche (Moore) et, surtout, deux accidentés porteurs de *fractures de côtes* multiples, dont on sait combien, non seulement elles sont douloureuses, mais encore la douleur qu'elles provoquent entraîne une hypoventilation et un encombrement bronchique, facteurs de séquelles broncho-pulmonaires.

Quant aux autres opérations de la série, beaucoup (10 : 4 gastrectomies, 6 interventions sur les voies biliaires) portent sur l'étage sus-mésocolique ; classiquement, l'incision sus-ombilicale, par la douleur qu'elle entraîne, est responsable toujours d'un certain degré d'hypoventilation et le réanimateur hésite toujours à prescrire des doses importantes de morphinomimétiques, également causes d'hypoventilation et favorisant les atélectasies. On conçoit l'intérêt que pourrait avoir, dans ces cas, un analgésique suffisamment puissant, non dépresseur ventilatoire.

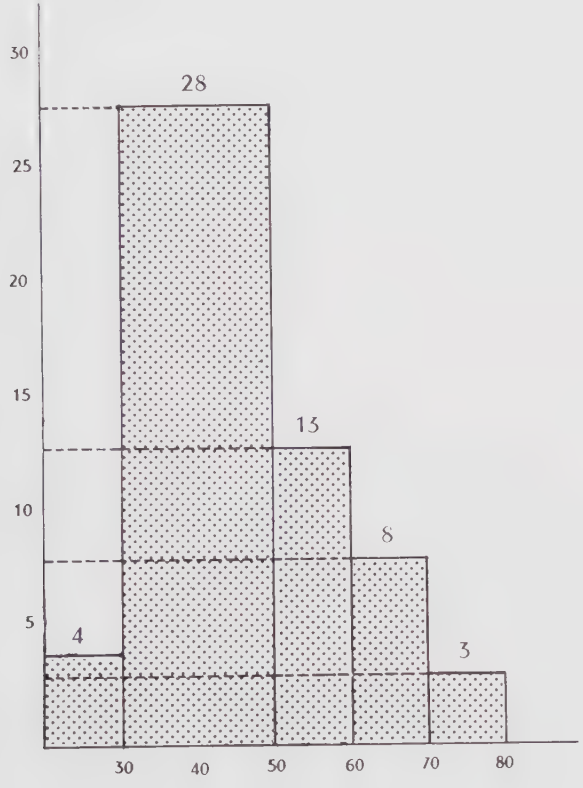

TABLEAU I

TABLEAU II

ANP 3.056 — ampoules

Observations chirurgicales

Hernies discales	21
Colonne vertébrale, moelle	11
Cholécystectomies	6
Gastrectomies	4
Chirurgie de la main	3
Fractures de côtes	2
Fractures de fémur	2
Hernies	2
Colectomies	2
Divers	8
	61

Ajoutons enfin que la série compte aussi quelques cas particulièrement difficiles, c'est-à-dire pour lesquels il est rare de trouver l'analgésique idéal :

— un grand brûlé (au surplus obèse : 90 kg) ;

— trois autres obèses (de 92 à 100 kg), dont un asthmatique ;

— un grand éthylique ;

— et, surtout, deux patients accoutumés depuis longtemps au *Palfium* (dont l'un subit une cordotomie et dont l'autre souffrait d'une névralgie faciale).

Enfin, trois opérations portaient sur la main, dont on connaît la grande sensibilité.

RESULTATS :

TOLERANCE LOCALE ET GENERALE

Les malades ne se sont pas plaints après injection intra-musculaire d'une ampoule ANP 3.056. Il semble que l'injection par cette voie et à cette dose ne soit pas particulièrement douloureuse.

La tolérance générale est mesurée par l'importance des *effets secondaires*. Or, ceux-ci sont pratiquement *inexistants* :

— une « légère obnubilation » chez un homme de 69 ans, ayant reçu trois ampoules d'ANP 3.056 dans la journée qui a suivi une herniorraphie ;

— un état « d'agitation » signalé par le personnel chez une jeune femme *névrotique* après deux ampoules en 24 heures, à la suite d'une cure de hernie discale (cette opérée déclare, en outre, avoir souffert, malgré le médicament ; elle est la seule de la série) ;

— un « léger vertige » après une seule ampoule dans les suites d'une cholécystectomie chez une femme de 50 ans, qui fut, par ailleurs, remarquablement calmée pour toute la nuit.

Devant ces résultats, on peut dire que la *tolérance à l'ANP* 3.056 est quasi parfaite ; notamment, *aucun trouble respiratoire ni circulatoire* ne fut observé, même chez les patients âgés, et même chez un insuffisant respiratoire de 70 ans (cancer du sigmoïde).

Reste à étudier la « tolérance biologique » ; celle-ci *a priori*, dépend surtout des effets de la Noramidopyrine sur la formule sanguine. Nous n'avons enregistré aucune modification de la formule, mais les doses et les durées de traitement ont été, quoique efficaces pour l'analgésie, trop faibles pour permettre une conclusion définitive.

A ces doses, nous n'avons pas observé non plus d'effet rénal (les diurèses sont restées inchangées) ni d'action sur la coagulation et le saignement ; il s'agissait pourtant d'opérés récents ayant subi parfois d'importants délabrements, en particulier osseux.

L'ANALGESIE

Dans ce domaine, même compte-tenu de l'erreur introduite par le fait que le résultat est apprécié seulement par l'avis du malade et celui de la soignante (notant leur impression il est vrai, à « l'aveugle »), les résultats sont remarquablement significatifs (voir tableau III), puisque l'analgésie fut obtenue *soixante fois* sur 61 (le seul mauvais résultat, d'ailleurs à dose faible : deux ampoules, ayant été noté chez la névrotique déjà citée) :

Nous avons tenté, en outre, d'apprécier la *puissance de l'effet analgésique*. Pour cela, nous avons distingué :

— L'analgésie très forte (+++) lorsque le sujet est nettement soulagé pour au moins six heures après l'injection d'une ampoule, plus longtemps après l'injection d'une deuxième ampoule, de sorte que trois injections *au maximum* sont nécessaires pour 24 heures, en tenant compte également des effets dolorigènes de l'opération subie. Dans ces conditions, nous notons une analgésie « très forte » dans *vingt cas* sur 61 (environ 30 pour 100).

— L'analgésie forte (++) lorsque, dans les mêmes conditions, il existe le plus léger doute (36 cas, plus de 50 pour cent) :

Un patient qui déclare n'avoir pas souffert pendant « quelques heures » sans préciser — l'injection concomitante d'Equanil qui a pu renforcer les effets de l'analgésique — une insomnie signalée par le malade — une posologie relativement forte (5 ampoules en 24 h pour des fractures de côtes), etc.

TABLEAU III

ANP 3.056

Effets analgésiques

Effet	Nombre de cas
0	1
+	4
++	36
+++	20

– L'analgésie moyenne (+) dans quatre cas seulement :

— Un homme de 26 ans opéré de hernie discale et qui a réclamé une injection de plus que prévu (4 au total) ;

— Un autre homme de 33 ans, également opéré de hernie discale qui ne reçut qu'une injection, efficace pendant deux heures trente ;

— Un homme de 54 ans souffrant de névralgies faciales, accoutumé au Tofranil et au Palfium, qui fut calmé seulement avec 4 injections par 24 heures (mais qui ne reçut aucun autre sédatif) ;

— Un brûlé de 47 ans, pesant 90 kg, chez lequel la deuxième injection seulement fut efficace.

A l'énumération de ces cas, on jugera que nous avons été extrêmement sévères dans l'appréciation du résultat obtenu. Or, même si l'on considère comme nuls les résultats « moyens », il reste *plus de quatre-vingts pour cent de résultats positifs.*

Signalons encore que, chaque fois que le patient ou le personnel ont pu préciser la *durée de l'analgésie,* celle-ci après une injection, a été de *deux à douze heures* (c'est-à-dire « toute la nuit »), *moyenne : sept heures.*

Le « *temps de latence* » — celui séparant le moment de l'injection de l'instant où les douleurs cessent — est naturellement difficile à apprécier, la sédation étant progressive. Toutefois 40 sujets ont fourni des réponses précises d'où il ressort que le temps de latence est assez constant, puisqu'il va de 15 à 30 minutes, ne dépassant cette durée que deux fois pour atteindre 60 minutes. Même compte tenu de ces deux cas aberrants, *le temps de latence moyen* n'est encore que de 25 *minutes.*

Ces résultats sont encore confirmés par l'étude détaillée de quelques cas particuliers :

— Un homme de 58 ans, opéré de hernie discale, obèse (100 kg), calmé en 20 minutes, pour toute la nuit, par une seule injection ;

— Un homme de 40 ans, vigoureux, porteur de fractures de côtes, incapable d'expectorer, calmé au point de bien faire seul la toilette de ses bronches, en vingt minutes pour cinq heures, à raison de 4 injections le premier jour, puis 3, puis 2 les jours suivants ;

— Un homme de 46 ans, avec une fracture du fémur, calmé avec deux injections ;

— Une cholécystectomie chez une femme de 50 ans, calmée « pour la nuit » par une seule injection le premier soir, une autre le deuxième ;

— Le même résultat observé rigoureusement semblable chez un homme de 51 ans, gastrectomisé ;

— Et chez un autre homme de 48 ans, également gastrectomisé ;

— Une autre fracture pluricostale chez un homme de 53 ans, 90 kg et *asthmatique*, pour lequel l'expectoration fut possible avec 5 injections journalières (déja cité) ;

— Les opérés ayant subi une intervention plastique sur la main, calmés « pour la nuit » avec une injection ;

— Un sujet souffrant de sciatalgies intenses causées par un neurinome et calmé facilement « pour la nuit », à la deuxième injection ;

— Etc.

LES EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES

n'ont pu être observés avec précision sur cette série de malades.

Nous ne pouvons que noter la bonne épidermisation chez le brûlé et la cicatrisation parfaite de *tous* les opérés.

LES EFFETS ANTITHERMIQUES

n'ont pas été particulièrement recherchés, la grande majorité des patients étant normothermiques. Aux doses utilisées, ils n'ont pas paru spectaculaires. Dans un cas de poussée thermique après opération vasculaire cérébrale (anévrisme de la communicante antérieure) (M. J., 65 ans), l'injection intramusculaire d'une ampoule a été suivie d'une baisse de la température d'un demi-degré ; la baisse a été de deux degrés chez un autre opéré (également d'anévrisme intracrânien) dont l'observation figure parmi les ininterprétables.

II. — FORME INGERABLE

Avec la forme « per os » d'ANP 3056, nous avons recueilli *vingt-deux* observations interprétables et utilisé 1 676 comprimés, car les cures ont duré de 1 à 90 jours, à raison de 1 à 8 comprimés par jour.

Cette série, comme la précédente, comporte plus d'hommes (15) que de femmes (7).

Leur âge moyen (50 ans ; âges extrêmes 23 et 70 ans) est un peu plus élevé que la série « ANP 3056 injectable » (cela s'explique par l'assez grande proportion de rhumatisants dans cette deuxième série).

Les indications des comprimés sont naturellement très différentes de celles des ampoules injectables. Elles comportent (voir Tableau IV) surtout des douleurs articulaires et il est bon de souligner que ces arthrosiques sont déjà accoutumés à d'autres analgésiques et parfois sous corticothérapie.

Pour le reste, il s'agit de névralgies dentaires rebelles, d'une névralgie faciale (dont on sait combien les analgésiques agissent mal sur ce phénomène), d'une dysménorrhée « très forte » aux dires de la patiente, de quelques douleurs « vagues » et, notons-le en passant, nous y reviendrons, de deux syndromes *gastro-duodénaux.*

Soulignons aussi que pour la plupart, les sujets n'étaient pas hospitalisés (ce qui rendait plus délicat le contrôle des résultats), mais que beaucoup faisaient partie de notre personnel ou de nos proches, de sorte qu'en réalité la vérification des résultats a été plus précise et encore plus sévère que chez les malades de l'hôpital.

RESULTATS :

TOLERANCE LOCALE ET GENERALE

Le problème de la tolérance locale (c'est-à-dire par la muqueuse gastrique) était encore plus important avec la forme ingérable qu'avec la forme injectable. Il était en effet primordial d'éliminer la possibilité d'un effet irritant (de la noramidopyrine surtout) sur la muqueuse gastrique.

Or, non seulement nos patients n'ont pas signalé avoir souffert de gastralgies — même lorsqu'ils prenaient huit comprimés par jour ou seulement quatre, mais pendant deux mois — mais encore nous avons pu traiter un sujet présentant déjà des gastralgies et un autre porteur d'*ulcère duodénal* (ce dernier à 3 comprimés par jour pendant un mois), avec une bonne tolérance et un bon résultat sur les douleurs. Ce fait est probablement lié plutôt à l'activité anti ulcéreuse du clofexamide, démontrée expérimentalement (voir pharmacologie).

Ces faits laissent penser que la *tolérance locale est bonne.*

TABLEAU IV

— Névralgie dentaire	4
— Douleurs arthrosiques	6
— Polyarthrite	1
— Lombalgies	2
— Scialtalgies	1
— Ulcus duodénal	1
— Gastralgies	1
— Névralgie faciale	1
— « Douleurs »	2
— Dysménorrhée	1
— Divers	2
	22

Quant à la *tolérance générale*, elle est encore mieux appréciée avec la forme ingérable qu'avec la forme injectable, car les patients de la seconde série ont absorbé des comprimés pendant des périodes parfois très longues (d'un jour à trois mois, *moyenne : vingt-six jours*) avec des doses totales impressionnantes (moyenne : 76 *comprimés par malade*). Or nous n'avons pas enregistré de modifications de la numération, ni de la formule sanguine.

L'ANALGESIE.

Les résultats en ce qui concerne l'analgésie obtenue sont rassemblés dans le tableau V. Ils sont assez comparables à ceux obtenus avec la forme injectable.

On notera toutefois leur plus grande dispersion : il y a davantage (13 au lieu de 7 pour cent) de résultats médiocres d'une part, et de résultats très bons (+++) (36 au lieu de 30 pour cent) d'autre part.

Peut-être cela tient-il au fait que la voie digestive assure une absorption et une répartition du médicament moins constantes que par la voie intramusculaire (ce qui expliquerait le pourcentage légèrement plus élevé de résultats médiocres) et d'autre part au fait que les douleurs traitées dans cette série étaient moins intenses que les douleurs post-opératoires de la série précédente (ce qui expliquerait le pourcentage un peu plus élevé de résultats très bons).

Quoi qu'il en soit, il faut souligner que quelques patients ont été mieux calmés par l'ANP 3056 que par l'acide acétylsalicylique et que certains ont pu interrompre une corticothérapie en cours (mais cela est à rattacher également aux effets anti-inflammatoires du produit.

Il n'y a eu aucun effet nul (et cela est remarquable, car le personnel hospitalier soumis au traitement aurait été prompt à se plaindre en cas d'échec) et si l'on compte même pour nuls les résultats médiocres (analgésie moyenne : +) il reste encore 86 *p.* 100 *de résultats positifs* (à peu près comme avec la forme injectable ; cette constance des résultats est significative).

TABLEAU V

ANP 3056 comprimés

Effets analgésiques

Effet	Nombre de cas	%
0	0	
+	3	13 %
++	11	50 %
+++	8	36 %
	22	

En revanche, la *durée* des effets analgésiques et le *temps de latence* de leur installation ont été très mal précisés par les patients.

Le temps de latence va de 10 à 120 minutes, quand il a pu être étudié. Cela n'est pas étonnant si l'on songe à la variabilité de la vitesse d'absorption digestive d'un sujet à l'autre et aussi chez un même sujet, par exemple suivant l'horaire des prises par rapport aux repas.

La durée de l'analgésie varie encore davantage (de 2 à 24 heures). Dans ces conditions il n'est pas possible de calculer une « moyenne » valable. Mais notons que chez un arthrosique l'interruption du traitement ne fut suivie de la reprise des douleurs que 48 heures après (peut-être faut-il voir là également une manifestation d'un effet anti-inflammatoire du 3056 ANP).

Ces « *effets anti-inflammatoires* » n'ont pas pu, comme dans la première série, être observés avec une grande précision : il n'existe pas de procédé clinique en permettant une *mesure* facile. Mais les « impressions cliniques » permettent de les « évoquer » très valablement :

Un sujet porteur d'une fracture de jambe avec œdème, voit, non seulement ses douleurs céder, mais l'œdème diminuer ; des algies dentaires *après extraction* rétrocèdent rapidement ; mais surtout les *arthrosiques* — nous y avons déjà fait allusion parce que le fait est important — peuvent renoncer à leur corticothérapie.

L'action anti-thermique n'a pas été observée, tous les sujets traités étant normothermiques.

III. — SUPPOSITOIRES D'ANP 3056

Avec la forme *suppositoire* d'ANP 3056, nous avons recueilli également *vingt-deux* observations interprétables et utilisé 86 suppositoires.

Le nombre relativement peu élevé des suppositoires prescrits s'explique par le fait que les cures ont été, avec cette forme, de courte durée (un à sept jours seulement), parce que dans les cas réclamant une analgésie plus prolongée, la forme ingérable était mieux acceptée.

Cette série comporte un peu plus d'hommes que des femmes (12 et 10).

L'âge moyen est plus bas (41 ans) que dans les séries précédentes (âges extrêmes : 13 et 66 ans). Cela tient essentiellement à ce que les indications furent essentiellement *postopératoires* (16 sur 22) (le suppositoire est en effet plus facile à administrer que le comprimé chez un opéré du jour) et qu'elles concernent des interventions chirurgicales peu dolorigènes comme les appendicectomies (5 cas) — qui ne « méritent pas » l'administration du 3056 ANP injectable —, intéressant, par conséquent, des sujets jeunes.

Quant à la *tolérance générale*, elle est encore mieux appréciée avec la forme ingérable qu'avec la forme injectable, car les patients de la seconde série ont absorbé des comprimés pendant des périodes parfois très longues (d'un jour à trois mois, *moyenne : vingt-six jours*) avec des doses totales impressionnantes (moyenne : 76 *comprimés par malade*). Or nous n'avons pas enregistré de modifications de la numération, ni de la formule sanguine.

L'ANALGESIE.

Les résultats en ce qui concerne l'analgésie obtenue sont rassemblés dans le tableau V. Ils sont assez comparables à ceux obtenus avec la forme injectable.

On notera toutefois leur plus grande dispersion : il y a davantage (13 au lieu de 7 pour cent) de résultats médiocres d'une part, et de résultats très bons (+++) (36 au lieu de 30 pour cent) d'autre part.

Peut-être cela tient-il au fait que la voie digestive assure une absorption et une répartition du médicament moins constantes que par la voie intramusculaire (ce qui expliquerait le pourcentage légèrement plus élevé de résultats médiocres) et d'autre part au fait que les douleurs traitées dans cette série étaient moins intenses que les douleurs post-opératoires de la série précédente (ce qui expliquerait le pourcentage un peu plus élevé de résultats très bons).

Quoi qu'il en soit, il faut souligner que quelques patients ont été mieux calmés par l'ANP 3056 que par l'acide acétylsalicylique et que certains ont pu interrompre une corticothérapie en cours (mais cela est à rattacher également aux effets anti-inflammatoires du produit.

Il n'y a eu aucun effet nul (et cela est remarquable, car le personnel hospitalier soumis au traitement aurait été prompt à se plaindre en cas d'échec) et si l'on compte même pour nuls les résultats médiocres (analgésie moyenne : +) il reste encore 86 *p.* 100 *de résultats positifs* (à peu près comme avec la forme injectable ; cette constance des résultats est significative).

TABLEAU V

ANP 3056 comprimés

Effets analgésiques

Effet	Nombre de cas	%
0	0	
+	3	13 %
++	11	50 %
+++	8	36 %
	22	

TABLEAU VII

EFFETS ANALGESIQUES DES SUPPO-ANP 3056

Effet	*Nombre de cas*
0	2
+	5
++	10
+++	5

Les effets analgésiques sont notés dans le tableau VII. Comme pour les autres séries, nous avons distingué : analgésie très forte (+++), forte (++), moyenne (+) ou nulle (0).

Les deux résultats « nuls » enregistrés ainsi n'ont pas grande signification : pour l'un, la posologie fut mal suivie ; dans l'autre, il s'agissait d'algies sacrées par cancer inopérable, rebelles aux autres sédatifs.

La proportion de résultats « très bons » (+++) est un peu plus faible que dans les autres séries (25 % au lieu de 30 % avec la forme injectable), et les résultats « moyens » (+) sont nettement plus nombreux (25 % environ au lieu de 7 % avec la forme injectable). L'explication de cette dispersion, invoquée déjà pour la forme ingérable est encore plus valable ici : les modalités d'absorption du médicament varient beaucoup d'un patient à l'autre. Il faut bien qu'il en soit ainsi, car si certains résultats seulement moyens sont enregistrés chez des sujets souffrant beaucoup (lombalgies, artérite), d'autres sont notés après opérations chirurgicales peu dolorigènes (hystérectomies). — D'ailleurs, il faut retenir que les deux patients non chirurgicaux n'ayant eu qu'une sédation moyenne (+) étaient *résistants à l'acide acétyl-salicylique* et même à la *dextromoramide per os.*

Les cas où l'analgésie fut « forte » (++) restent les plus nombreux (environ 50 %). De toute façon, même en tenant pour nuls les résultats seulement moyens, il reste environ 70 % de résultats positifs, ce qui est très significatif. Ce pourcentage est toutefois inférieur à celui recueilli avec la forme injectable (plus de 80 %) et avec la forme ingérable (86 %). Il est certain que la voie rectale est une voie moins « sûre », c'est-à-dire donnant des résultats moins constants.

Mais quelques cas pour lesquels les suppositoires d'ANP 3056 furent utilisés après ou avec des comprimés, permettent de penser que, lorsqu'il agit, le suppositoire est plus actif que la forme ingérable.

La variabilité de la vitesse et de la qualité de l'absorption du médicament par voie rectale se retrouve évidemment lorsque l'on cherche à estimer le *temps de latence* (la durée de l'installation de l'analgésie) : il varie en effet dans des limites très larges, de 15 à 120 minutes (moyenne 35 minutes). Le temps moyen est plus long qu'après injection intramusculaire (25 minutes), ce qui est normal.

La durée de l'analgésie varie également beaucoup : de 3 à 24 heures. La durée moyenne (12 heures) est nettement plus importante qu'avec la forme injectable (7 heures) mais ce fait traduit seulement que les indications n'étaient pas exactement les mêmes dans les deux séries.

La différence est encore plus grande en réalité, car nous n'avons pas tenu compte des deux cas ou *un seul suppositoire* « dès le réveil » (hernie) ou « une heure après » (appendicectomie) avait fourni une analgésie « définitive ».

Notons encore que quelques malades « nerveux » ou agités ont été calmés par les suppositoires d'ANP 3056.

L effet anti-inflammatoire n'a pas pu être mis en évidence, non plus que l'effet anti-thermique.

Identité			*Circonstances*	*Posologie (Ampoules/24)*	*Latences (Minutes)*	*Dur (Heu*
Nom	*Age*	*Sexe*				
M	38	M	Moelle	1	—	—
T	67	M	Colectomie	2	—	—
S	32	M	Main	2	30	—
D	53	M	Fracture côtes	5	—	—
MBB	48	M	Gastrectomie	1+1	15	—
M	36	F	Hypophyse	1+1	—	—
O	65	M	Colonne cervicale	1	—	—
B	37	F	Hernie discale	1	30	2
G	40	M	Hernie discale	1	15	—
M	56	M	Moelle	1	—	—
M	38	M	Hernie discale	1+1+1	30	—
Z	26	M	Hernie discale	3	30	—
P	70	M	Colonne lombaire	3	—	—
G	31	M	Chirurgie main	1	20	12 (nu
O	41	M	Chirurgie main	1	15	12 (nu
D	80	F	K vésicule	2	—	4
A		F	Moelle	2+3+1	—	4
A	33	M	Hernie discale	1	15	2 1/
G	47	F	Hernie discale	2+3	—	5
B	54	M	Névralgie faciale	4	15	3
S	53	M	Colonne cervicale	1	10	8
M	38	M	Sciatalgies intenses (neurinome)	2	60	12 (nu
M	35	F	Cholécystectomie	2+2+1	—	4 à
R	65	F	Cholécystectomie	1+1	—	12 (nu
B	47	M	Brûlures	2	—	—
S	71	F	Cholédoque	1+1+1+1	60	12 (nu
D	50	F	Cholécystectomie	1+1	—	12 (nu
M		M	Moelle cervicale	1+1	—	—
B	49	F	Colonne	1+1+1		plus de
G	42	F	Colonne	1+1	—	—
S	49	F	Hernie discale	2	30	7-8
D	70	F	Perinée	3	20	7
B	70	M	K sigmoïde	4	30	Quelq
G	50	M	Hernie discale	1+1+1	30	Quelq
G	28	M	Hernie discale	1	30	Quelq
R	58	M	Hernie discale	1	20	12 (nu
G	54	M	Colonne lombaire	1+1	20	—
M	46	M	Hernie discale	2	—	—
LB	41	F	Hernie discale	3	—	—

Effets secondaires	*Divers*	*Conclusion (résultats)*
—	—	××
—	40 kg	××
—	—	××
—	90 kg - Asthme	××
—	—	××
—	92 kg	××
—	—	××
—	—	××
—	—	××
—	—	××
—	—	××
—	—	××
—	Ethylique	×××
—	—	×××
—	—	×××
—	+	××
N F S inchangée	—	××
—	—	×
—	—	××
—	Sous Tofranil Palfium Remplacés par 3056	×
—	—	×××
N F S inchangée	—	×××
—	—	×××
—	—	×××
—	90 kg - Première injection = 0	×
—	—	×××
Léger vertige	—	×××
—	—	××
—	—	××
—	—	××
N F S inchangée	—	×××
N F S inchangée	—	×××
—	Insuffisance respiratoire	××
—	—	×××
—	—	×××
—	Poids : 100 kg	×××
N F S inchangée	Insomnie	××
—	Equanil associé	××
—	Insomnie (bruit)	××

Identité			*Circonstances*	*Posologie (Ampoules/24)*	*Latences (Minutes)*	*Dur (Heu*
Nom	*Age*	*Sexe*				
T	40	M	Fractures côtes	4+3+2	30	5
G	36	M	Hernie discale	—	—	—
J	65	M	Anévrisme cérébral	1	—	—
A	46	M	Fracture du fémur	2	—	3
G	35	M	Eventration	3+3+3	20	4
P	29	M	Hernie discale	2+2	—	—
G	45	F	Hernie discale	1	20	5
F	51	M	Gastrectomie	2	20	12 (n
BM	50	F	Cholécystectomie	1+1	—	12 (n
P	69	M	Hernie	3+1	30	—
T	40	M	Cordotomie	1	—	3
R	53	M	Hernie discale	2	—	—
B	38	M	Hernie	1+1+1	—	—
F	27	M	Hernie discale	3	30/40	Quelq
M	36	M	Hernie discale	3	20	4
L		M	Gastrectomie	4+4+4	—	—
T	72	M	P. de Moore	3+3	—	3-8
T	33	F	Hernie discale	3+3	—	6
D		F	Hernie discale	2	—	—
D	50	M	Moelle	3	—	—
A		M	Hernie discale	4	—	—
F	53	M	Gastrectomie	2+1	15	6
C			F P	—	—	—
S			Moelle cervicale	—	—	—
C			Moelle cervicale	1 jl	—	—
O			Anévrisme	1 jl	—	—
Th			Moelle cervicale			
A			Moelle			
B			?			
Z			Hernie discale			
M			Moelle			
P			?			
Z			Moelle			

ffets secondaires	*Divers*	*Conclusion (résultats)*
—	Expectoration facilitée	×××
—	—	××
—	Pour juguler hyperthernie	××
—	Calmé à la 2e injection	××
—	—	××
—	—	××
—	—	×××
—	—	×××
—	—	×××
égère obnubilation	—	×××
—	Accoutumé au Palfium	××
—	—	××
—	—	××
—	—	×××
—	—	××
—	—	××
—	—	××
—	—	××
Agitation	Névrotique	0
—	—	××
—	—	×
—	—	××
pertension artérielle malgré hydergine	—	Ininterprétable
—	—	Ininterprétable
—	—	Ininterprétable
—	Température descendue de 38°9 à 37°	Ininterprétable
		Ininterprétable
		Ininterprétable
		Ininterprétable
		Ininterprétable
		Ininterprétable
		Ininterprétable
		Ininterprétable

Identité			*Circonstances*	*Posologie*	*Latences (Minutes)*	*Dur (Heu*
Nom	*Age*	*Sexe*				
M	35	M	Sciatalgie	1 (?)X7	—	—
M	40	M	Sciatalgie	3×7	15	plus
C		M	Post opératoire	3+2X3	—	—
P	50	M	Hydrocèle	2	15	6-7
MG		F	Lombalgie ++	3+6	60	2 1
L	60	M	Artérite	6 comp. puis 6 suppo.	?	—
R	45	F	Hystérectomie	3	lent	4-5
C	58	F	Hystérectomie	3	60	—
M	65	F	Hystérectomie	3 en 4 h	—	24
Z	55	M	Insomnie après gastrectomie	1	30	la n
G	23	F	Bartholinite	5 comp. plus 1 suppo.	—	—
G	21	M	Appendicectomie	1 dès retour au lit	—	—
C	20	M	Appendicectomie	idem	—	—
B	32	M	Menicectomie	2	—	24
G	50	F	Hystérectomie	3 en 4 h	120	24
C	66	M	Algies sacrées	5	—	—
G	22	F	App. (pré-op.)	1	20	—
P	66	M	Hernie	1 dès réveil	15	défin
C	62	M	Ostéosynthèse avant-bras	3 dès réveil	—	24
G	22	F	Appendicectomie	1 1 h après	20-30	défin
B	13	F	Appendicectomie	1 1 h après+1	30	—
L	18	F	Appendicectomie	1 1 h après+1	30	—

ffets secondaires	*Divers*	*Conclusion (résultats)*
F S inchangée	Posologie mal suivie	0
F S inchangée	—	×××
F S inchangée	—	××
—	—	×××
—	Résistante à l'aspirine	××
—	Résistant au Palium per os sédation + rapide et + nette qu'avec comp.	×
—	Malade agitée, calmée au 2e supp.	×
—	—	×
—	—	×
—	—	××
—	Calmé seulement après supp.	××
—	—	××
—	—	××
—	—	××
—	Nervosité ++	××
—	—	0
—	Souffrait ++	××
—	—	×××
—	2 infarctus myoc.	×××
—	—	×××
—	—	××
—	—	×

Identité			*Circonstances*	*Posologie*	*Latences (Minutes)*	*Durée (Heure*
Nom	*Age*	*Sexe*				
F	26	M	T sacrée	6 — 8×5 puis suppo.	—	—
B	50	M	Fracture jambe	3	80-120	24
B	28	F	Névralgie dentaire	4	—	2
V	23	F	Névralgie dentaire	1	10	nuit
W	29	F	Névralgie dentaire	1	court	Quelqu
V	55	F	Lombalgies	1	60	12
V	23	F	Dysménorrhée	2	30	12-18
G	23	F	Névralgie dentaire	2 pré op.	—	—
A	62	F	Névralgies	3	20	4-5
M	65	M	Polyarthrite	6×15 4×8 2×60	—	—
R	68	M	Arthroses+toux	3×60	—	—
R	66	M	Arthroses	4×60	—	—
V	40	M	Névralgie faciale	3×30	—	—
P	50	M	Ulcus duodénal	3×30	—	—
E	65	M	Arthrose	3×X (en cours)	—	—
M	59	M	Cervicarthrose	3×30	—	—
D	52	M	Gastralgies	2×X (en cours)	—	—
D	72	M	Arthrose	2×90	—	—
G	50		Sciatalgie	3×30	—	—
F	60		Lombalgies	3×15	—	—
R	70		Douleurs+ bronchite chron.	2×60	—	—
R	68		Arthroses	2×90	—	—

) S

Effets secondaires	*Divers*	*Conclusion (résultats)*
N F S inchangée	—	×××
—	—	×××
—	—	×
—	—	×××
—	—	××
—	Mieux calmée que par aspirine	××
—	—	××
—	—	××
—	—	××
olérance excellente	—	×××
calmée. Excell. tolér.	—	×××
stant à 3 g aspirine	—	××
Bonne tolérance	—	×
Bonne tolérance	Etat psychique amélioré	×
Bonne tolérance	Permet suppression cortancyl	××
Bonne tolérance	—	×××
Bonne tolérance Aucune gastralgie	—	××
tolère pas l'aspirine)	Mieux que l'aspirine	××
xcellente tolérance	Guérison	×××
xcellente tolérance	—	××
xcellente tolérance	Toux calmée spectaculairement	××
xcellente tolérance	Reprise des douleurs 48 h après arrêt du traitement	×××

CONCLUSIONS

L'étude clinique de l'ANP 3.056 (Noramidopyrine-Clofexamide) a confirmé les données de la pharmacologie en démontrant le pouvoir analgésique puissant de ce produit.

Nous avons supprimé le plus possible la part subjective en administrant le produit par la méthode « aveugle » : le malade et le personnel soignant ignorant tout du produit. L'étude en « double aveugle », avec un placebo, était impossible car nos patients souffraient trop.

Nous avons utilisé l'ANP 3.056 sous ses trois formes :

— Ampoules I.V. ou I.M. ..... 61 cas
— Comprimés ..... 21 cas
— Suppositoires ..... 22 cas

Près de la moitié des interventions portaient sur la colonne vertébrale dorsale ou cervicale ; or, les suites de ces interventions sont très douloureuses. Nous avons utilisé, dans ces cas, la forme injectable.

— La tolérance locale et générale a été excellente. Aucune action sur la formule sanguine n'a été constatée.

— L'analgésie apparaît en 15 à 20 minutes et dure 7 heures en moyenne.

— Malgré notre sévérité dans l'appréciation de l'effet antalgique, nous avons obtenu 80 % des résultats positifs.

Nous considérons que l'ANP 3.056 utilisé sous ses trois formes est un produit :

— bien toléré dans la plupart des cas, même chez des malades âgés ou gravement atteints ;

— n'agissant pas sur le système cardio-vasculaire ni sur la diurèse ;

— n'agissant pas sur l'état de conscience et n'entraînant pas d'accoutumance ;

— sans action toxique sur les lignées sanguines et les constantes biologiques.

L'ANP 3.056 est un analgésique puissant, maniable, de faible toxicité, efficace en analgésie post-opératoire et en médecine générale.

Lu et approuvé :
Professeur BAUMANN

Permis d'imprimer, Paris, 22 Avril 1966

Le Doyen :
Professeur G. BROUET

Le Recteur :
Professeur ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

par ordre chronologique

1. Schmidt Ch. *Dtsch. Med. Wschr.* 1929, 4, 148.
2. Eppinger H. *Die Seröse Entzündung.* Springer Edit., 1935, p. 245.
3. Schneider G. *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 1935, 179, 56.
4. Wunderlich H. *Dtsch. Med. Wschr.* 1935, 49, 1982.
5. Halbach H. *Neune Med. Welt,* 1937, 24, 827.
6. Rottmann H.-G. *Fortschr. Ther.* 1939, 10, 545.
7. Dworazek E. *Klin. Wschr.* 1943, 46-47, 696.
8. Kraucher G.-K. *Wien. Ztschr. f. Inn. Med.* 1947, 2, 81.
9. Beckmann K. *Arzneitherapie inner Krauhl.* Stuttgart Enke Edti. 1949, p. 630.
10. Kempf W. *Dtsch. Gesdh. Wes.* 1950, 41, 1284.
11. Moller H.-J. *Méd. Welt.* 1951, 46, 1447.
12. Pahde W. *Med. Welt.* 1951, 48, 246.
13. Thuillier J., Rumpf P., Thuillier G., *Compt. Rend. Soc. Biol.,* 1959, 153, 1914.
14. Thuillier G., Rumpf P., Thuillier J. *Compt. Rend.,* 1959, 249, 2081.
15. Thuillier J. *Agressologie* 1960, 1, 78.
16. Thuillier G., Rumpf P. (1960), *Bull. Soc. Chim.* 1786-1795.
17. Thuillier G., Dumont J.-M., Vilar A., Rumpf P. (1963), *Bull. Soc. Chim.* 1087-1090.
18. Thuillier J., Nakajima H., Grandjean J.-L., Kurihara M. (1962), *Compt. Rend. Soc. Biol.* 156, 445.
19. Thuillier J., L'Huillier J., Nakajima H., Baginski I., *Compt Rend. Soc. Biol.* 1961, 155, 1924 ; 1961, 155, 2108.
20. Kurihara M., Grandjean J.-L., Nakajima H., Thuillier J. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1962, 156, 1280.
21. Thuillier J., Nakajima H., Grandjean J.-L., L'Huillier J., *Second International Pharmacological Meeting, Prague,* août 1963 - in Biochemical Pharmacology, conference issue. Vol. 12, pp. 56 - supp.
22. Kreppel E., *Arzneim.* Forsch. 1964, 14, 559.
23. Karzel K. *Arzneim.* Forsch. 1964, 14, 561.